



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : G01N 21/55	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/60382
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. November 1999 (25.11.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03596
(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Mai 1999 (19.05.99)
(30) Prioritätsdaten:
198 22 557.1 20. Mai 1998 (20.05.98) DE
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GRAF-FINITY PHARMACEUTICAL DESIGN GMBH [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 515, D-69120 Heidelberg (DE). FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E.V. [DE/DE]; Leonrodstrasse 68, D-80636 München (DE).
(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRÄUER, Andreas [DE/DE]; Rabis 19, D-07646 Schlöben (DE). DANZ, Norbert [DE/DE]; Pforte 2, D-07747 Jena (DE). SCHMIDT, Kristina [DE/DE]; Herrenwiesenstrasse 3/1, D-69126 Heidelberg (DE). VETTER, Dirk [DE/DE]; Zasiusstrasse 22, D-79102 Freiburg (DE). WALDHÄUSL, Ralf [DE/DE]; Tatzendpromenade 30, D-07745 Jena (DE).
(74) Anwalt: PFEIFFER, Rolf-Gerd; Pfeiffer & Partner, Helmholtzweg 4, D-07743 Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

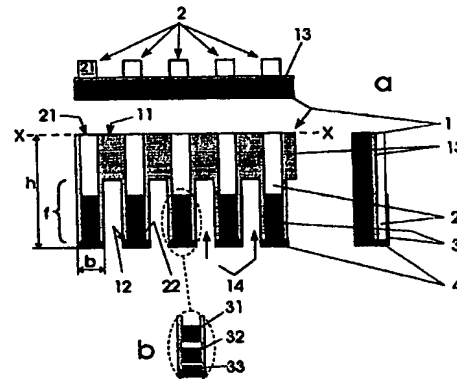
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: SURFACE PLASMON RESONANCE SENSOR FOR THE SIMULTANEOUS MEASUREMENT OF A PLURALITY OF SAMPLES IN FLUID FORM

(54) Bezeichnung: SPR-SENSOR ZUR GLEICHZEITIGEN ERFASSUNG EINER VIELZAHL VON IN FLUIDER FORM VORLIEGENDEN PROBEN

(57) Abstract

The invention relates to a surface plasmon resonance sensor for the simultaneous measurement of a plurality of samples present in fluid form. The aim of the invention is to provide such a sensor which can be arranged into a defined array and where the surface plasmon resonance sensors can be produced using technology which is simpler and more economical than those produced according to the prior art. To this end several strip-like optical wave guides (2) are arranged on a planar support (1) at a defined distance to each other in such a way that their front faces (21, 22) are flush with opposite sides (11, 12) of the planar support (1). Each strip-like optical wave guide (2) in a section which is to be brought into contact with the fluid samples has at least one thin metal layer (3) which permits the excitation of surface plasmons. Means (14) are provided for which separate the measurement zones of the individual thin metal layers (3) from each other in such a way that each of the optical wave guides (2) can be assigned to only one sample.



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft einen SPR-Sensor zur gleichzeitigen Erfassung einer Vielzahl von in fluider Form vorliegenden Proben. Die Aufgabe, einen derartigen Sensor anzugeben, der zu einem vorgebbaren Array anordenbar ist, wobei die SPR-Sensoren mittels einer vereinheitlichten Technologie und kostengünstiger als solche nach dem bekannten Stand der Technik herstellbar sein sollen, wird dadurch gelöst, daß auf einem planaren Träger (1) mehrere streifenförmige Lichtwellenleiter (2), die zueinander in einem definierten Abstand angeordnet sind, derart vorgesehen sind, daß sie mit ihren Stirnflächen (21, 22) mit gegenüberliegenden Seiten (11, 12) des planaren Trägers (1) bündig abschließen, wobei jeder der streifenförmigen Lichtwellenleiter (2) in einem Abschnitt, der mit den fluiden Proben in Kontakt zu bringen ist, mit mindestens einer die Anregung von Oberflächenplasmonen ermöglichenden dünnen Metallschicht (3) versehen ist, wobei Mittel (14) vorgesehen sind, die die Erfassungsbereiche der einzelnen dünnen Metallschichten (3) voneinander derart trennen, daß jeder der Lichtwellenleiter (2) nur einer Probe zuordenbar ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

SPR-Sensor zur gleichzeitigen Erfassung einer Vielzahl von in fluiden Form vorliegenden Proben

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft einen SPR-Sensor zur gleichzeitigen Erfassung einer Vielzahl von in fluiden Form vorliegenden Proben, der eine schnelle Probenerkennung im Rahmen vielfältiger Anwendungszwecke ermöglicht. Insbesondere findet der vorgeschlagene Sensor zur parallelen oder seriellen Erfassung von Proben, die in Mikrotiterplatten verbracht sind, Verwendung.

10

Durch die weiter vorangetriebene Automatisierung im Bereich der Wirkstoffsuche ist die Fragestellung der Miniaturisierung und Parallelisierung von immer größerem Interesse. Die Miniaturisierung von Probengefäßen und Syntheseapparaturen und die Parallelisierung der ablaufenden Prozesse bedingt eine Vielzahl an zu untersuchenden Substanzen mit immer weniger Volumen. Daher ist es bei der Realisierung neuartiger Detektions- und Sensorsysteme notwendig, diese so auszubilden, daß gleichzeitig mehrere Messungen parallel ablaufen bzw. eine große Anzahl von Proben innerhalb kürzester Zeit hintereinander gemessen werden können und die dafür benötigten Substanzmengen minimiert werden. Eine wichtige Rolle kommt dabei der Erhöhung des Automatisierungsgrades zu.

15

20

Hintergrund der Erfindung ist die Notwendigkeit auch die für die Messung verwendeten Sensoren in einem parallelen und miniaturisierten Format vorzusehen, so daß die Messungen einer Vielzahl von Proben in kürzester Zeit und mit minimalem Probenvolumen und -verbrauch, realisiert werden können, um damit den Durchsatz an zu charakterisierenden Substanzen zu erhöhen.

25

Es ist eine sehr empfindliche Methode zur Charakterisierung von Grenzflächen bekannt, die als Oberflächenplasmonen-Resonanz-Spektroskopie, üblicherweise als SPR, (Surface Plasmon Resonance) in der Literatur bezeichnet wird. Sie Methode beruht auf der optischen Anregung von Oberflächenplasmonen in dünnen Metallschichten. Diese Methode ist unter anderen nach dem Stand der Technik ausführlich von Striabel, Ch.; Brecht, A.; Gauglitz, G. in Biosensors & Bioelectronics 9

30

35

(1994), 139-146 beschrieben. Die Resonanzbedingungen für die Anregung der Oberflächenplasmonen hängen stark von den optischen Eigenschaften des die Metallschicht umgebenden Dielektrikums ab. Die Bestimmung von Brechzahl und Schichtdicke dünner dielektrischer Schichten ist grundsätzlich nach dem bekannten Stand der Technik mit einer hohen Genauigkeit möglich.

Die SPR-Spektroskopie findet zunehmend z.B. in der biochemischen Analytik Anwendung, da mit ihr die direkte Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Biomolekülen möglich ist (z.B. Antikörper/Antigen-Reaktionen). Dazu wird ein Reaktionspartner (Ligand) auf der Metalloberfläche immobilisiert, der andere Reaktionspartner (Analyt) wird in Lösung über die Oberfläche geleitet. Die Wechselwirkung ist als Schichtdickenzuwachs über die Brechzahländerung direkt nachweisbar.

Herkömmliche SPR-Sensoren (vgl. Produktbeschreibung der Fa. Biacore AB, Rapskatan 7, S-75450 Uppsala, Schweden 1996) verwenden ein Prisma, das eine dünne Metallschicht trägt. Die zu messende Probe wird mit dem Metall bzw. der modifizierten Metalloberfläche in Kontakt gebracht, und das SPR-Reflexionsspektrum der Probe wird durch Einkoppeln von Licht und Messen der Intensität des reflektierten Lichts als Funktion des Einfallswinkels oder der Wellenlänge gemessen.

Neuere Verfahren und Vorrichtungen (WO 94/16312) nutzen faseroptische Elemente, um einen SPR-Sensor aufzubauen. Dabei werden kommerzielle Lichtleitfasern mit Durchmessern zwischen 1 μm bis 2000 μm verwendet. Die Fasern werden an ihren Enden oder anderen definierten Bereichen freigelegt, das heißt, die vorhandene Ummantelung, bestehend aus Wellenleitermantel und Pufferschicht, wird mechanisch, chemisch oder thermisch entfernt. Anschließend werden die Fasern radial oder partiell radial mit einer Metallschicht versehen und im Fall eines auf Endreflexion basierenden faseroptischen Sensors wird zusätzlich die Stirnseite der Faser verspiegelt. An die radiale Beschichtung werden dabei sehr hohe Anforderungen hinsichtlich der Schichtdickenhomogenität gestellt, die technologisch nur mit einem großem Aufwand realisierbar ist.

Ein weiterer Nachteil bei der Verwendung von Lichtleitfasern ist besonders die begrenzte Möglichkeit einer Parallelisierung, da immer einzelne Lichtleitfasern manuell zu einem Array angeordnet werden müssen.

5 Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, einen SPR-Sensor zur gleichzeitigen Erfassung einer Vielzahl von in fluider Form vorliegenden Proben anzugeben, der zu einem vorgebbaren Array anordenbar ist, wobei die SPR-Sensoren mittels einer vereinheitlichten Technologie und
10 kostengünstiger als solche nach dem bekannten Stand der Technik herstellbar sein sollen.

Die Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des ersten Patentanspruchs gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind Gegenstand der nachgeordneten Ansprüche.

15 Die Erfindung bedient sich zur Lösung der Aufgabe planarer Wellenleiter, die jeweils mit mindestens einem SPR-Sensorgebiet versehen sind. SPR-Sensoren nach der Erfindung sind parallel anordenbar und können gleichzeitig mit einer großen Anzahl von Proben (größer 100) in Kontakt gebracht werden.

20 Die dabei verwendeten planaren Wellenleiter führen das Anregungslicht zu dem Sensorgebiet, welches das Meßprinzip der Oberflächenplasmonenresonanz verwendet, um eine mit dem Sensor in Kontakt gebrachte Lösung zu charakterisieren. Dabei wird mit jedem
25 Sensorgebiet genau eine Probe in Kontakt gebracht, so daß mit einem SPR-Wellenleiterarray bestehend aus n-Wellenleitern n-verschiedene Proben charakterisierbar sind.

Ein SPR-Wellenleiterarray soll mittels Technologien der Halbleiterfertigung und integrierten Optik hergestellt werden, um eine
30 große Anzahl von Sensoren parallel bereitzustellen und in einem definierten Abstand zueinander anzuordnen.

Die Erfindung ermöglicht weiterhin, die SPR-Wellenleiterarrays in Probenhalter, z. B. Mikrotiterplatten, zu integrieren. Dabei sollen die SPR-Wellenleiterarrays an bereits vorhandene Formate von
35 Mikrotiterplatten (96, 386, 1536, etc.) als auch an davon abweichende oder neu entwickelte Formate anpaßbar sein.

Planare Wellenleiter finden immer breitere Beachtung in Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der integrierten Optik. Für die Herstellung wird eine lichtleitende Schicht flächig auf einem Trägermaterial aufgebracht. Der Brechungsindex des Trägermaterials oder einer darauf zu diesem Zweck vorzusehenden Schicht muß kleiner sein, als der der wellenleitenden Schicht, um eine nahezu verlustfreie Führung des Lichtes im Wellenleiter zu garantieren. Die Herstellung solcher flächiger Wellenleiter erfolgt mit bekannten Technologien der Halbleitertechnik und integrierten Optik, wie z.B. CVD-Prozessen, Sputtern, Elektronenstrahlverdampfen, Aufschleudern oder verschiedener Replikationstechniken. Mit bekannten mikrotechnischen Verfahren ist auch eine Herstellung fein strukturierter Wellenleiter und -verzweiger möglich. Dabei sind über verschiedenste Strukturierungsverfahren Wellenleiter mit Dicken im Bereich weniger Mikrometer bis einige 100 μm und Breiten bis einige 1000 μm herstellbar. Die Beschichtung definierter Wellenleiterabschnitte mit einer SPR-fähigen Schicht kann ebenfalls mit bekannten Technologien parallel in wenigen Schritten vorgenommen werden.

Ein SPR-Sensor nach vorliegender Erfindung besteht aus mehreren planaren streifenförmigen Lichtwellenleitern, die jeweils zwischen zwei Stirnflächen mindestens ein zweidimensionales Meßgebiet aufweisen. Diese Meßgebiete sind mit einer SPR-fähigen planaren Metallschicht versehen, die sowohl mit dem wellenleitenden Material als auch der zu charakterisierenden Probe in direktem Kontakt steht.

Das Anregungslicht gelangt über bekannte Koppelmechanismen in den Lichtwellenleiter. Dort breitet sich das Licht entlang des Wellenleiters aus und wird zum Sensorgebiet geführt. Im Sensorbereich wird durch die Anregung von Oberflächenplasmonen das im Lichtwellenleiter geführte Licht beeinflusst. Im weiteren Verlauf wird das modifizierte Licht entweder direkt nach dem Durchlaufen der Sensorregion aus dem Lichtwellenleiter über die bekannten Koppelprinzipien ausgekoppelt und der weiteren Verarbeitung zugeführt, oder es wird durch eine an der Stirnfläche angebrachten reflektierenden Beschichtung im Lichtwellenleiter in sich reflektiert und über den selben Koppelmechanismus, über den das Licht in den Lichtwellenleiter

gelangte, wieder ausgekoppelt und so der weiteren Verarbeitung zugeführt.

Im Fall der Ein- und Auskopplung des Lichtes an ein- und derselben Seite des Lichtwellenleiters und Reflexion der Strahlung an dem anderen Ende, handelt es sich um planare SPR-Wellenleiter auf der Basis der Endreflexion. Tritt das eingekoppelte Licht an der zweiten Seite des Wellenleiters aus, spricht man von einem Wellenleitersensor auf Inline-Transmissionsbasis.

Die Erfindung soll nachstehend anhand schematischer Ausführungsbeispiele näher erläutert werden. Es zeigen:

Fig. 1 eine erste Ausführungsmöglichkeit eines zu einem Array ausbaubaren eindimensionalen SPR-Sensors,

Fig. 1a eine Draufsicht auf den SPR-Sensor nach Fig. 1 in einer Ebene X-X,

Fig. 1b einen Ausschnitt aus Fig. 1,

Fig. 2 eine zweite Ausführungsmöglichkeit eines SPR-Sensors, die im wesentlichen analog zu Fig. 1 ausgebildet ist,

Fig. 3a eine perspektivische Ansicht eines SPR-Sensors nach Fig. 1 oder Fig. 2,

Fig. 3b eine Anordnung mehrerer SPR-Sensoren nach Fig. 3a zur Bildung eines Arrays,

Fig. 4 eine Einbringungsmöglichkeit eines kammartig ausgebildeten SPR-Sensor-Arrays bestehend aus planaren SPR-Sensoren nach den Fig. 1 oder 2 in eine Mikrotiterplatte in einer Schnittdarstellung,

Fig. 5 eine Anordnungsmöglichkeit von SPR-Sensoren, wobei deren gegenseitige Beabstandung durch Küvettenwände gebildet ist,

Fig. 6a eine Anordnungsmöglichkeit eines SPR-Sensors, wobei der einzelne Sensor zusätzlich von Küvettenwandungen erfaßt ist,

Fig. 6b eine weitere Ausbildungsmöglichkeit eines SPR-Sensor-Arrays nach Fig. 6a,

Fig. 6c eine Mehrfachanordnung einer Ausbildung nach Fig. 6a und

Fig. 7 eine weitere Ausbildungsmöglichkeit nach Fig. 6b.

In Figur 1 ist in einem ersten Ausführungsbeispiel ein SPR-Sensor in einem Teilausschnitt dargestellt. Dabei sind auf einem planaren Träger 1 mehrere streifenförmige Lichtwellenleiter 2, die zueinander in einem definierten Abstand angeordnet sind, derart vorgesehen, daß sie mit Ihren Stirnflächen 21, 22 mit den Seiten 11, 12 des planaren Trägers 1 bündig abschließen, wobei jeder der streifenförmigen Lichtwellenleiter 2 in einem Abschnitt, der mit den zu analysierenden, in Fig. 1 nicht dargestellten fluiden Proben in Kontakt zu bringen ist, mit einer die Anregung von Oberflächenplasmonen ermöglichenden dünnen Metallschicht 3 versehen ist. Im Beispiel nach Fig. 1 ist dabei von einem in der Halbleitertechnik eingesetzten 4"-Siliziumwafer ausgegangen, in den zunächst die Strukturen mehrerer planarer Träger 1 übertragen und strukturiert worden sind. Dabei sind in den Wafer lange, schmale rechteckige Öffnungen strukturiert, die nach erfolgter Vereinzelung die in Fig. 1 dargestellten kammförmigen Ausnehmungen 14 bilden. Eine dafür im Beispiel zum Einsatz gelangende Maske soll in ihrer Geometrie so gestaltet sein, daß die nach ihrer Vereinzelung entstehenden Kammstrukturen in Mikrotiterplatten vom 1536er Format (32 · 48 Kavitäten) eingetaucht werden können. Es ist ersichtlich, daß davon in Fig. 1 nur ein Ausschnitt gezeigt ist. Um eine möglichst große Stabilität der einzelnen Träger 1 zu gewährleisten, ist ein Silizium-Wafer mit einer Kristall-Orientierung (110) ausgewählt, der es ermöglicht, rechteckige Freiräume mit senkrechten Kanten an wenigstens zwei Kanten zu strukturieren. Anschließend wird der strukturierte Wafer, im Beispiel mittels PE-CVD Verfahren, mit SiO₂ beschichtet. Diese SiO₂-Schicht dient als optischer Puffer zwischen den vorgesehenen Lichtwellenleitern 2 und dem Si-Substrat. Die Lichtwellenleiter nach Fig. 1 bestehen aus einer Siliziumoxynitrid-Schicht, die bspw eine Dicke von etwa 10 µm aufweisen. Die Formgebung der Lichtwellenleiter 2 im Sinne vorliegender Erfindung erfolgt durch einen üblichen Trockenätzprozeß der Siliziumoxynitrid-Schicht derart, daß parallele Streifen mit Breiten zwischen 10 µm bis 2000 µm und Abständen zwischen 10 µm und 5000 µm entstehen.

Auch ist es im Rahmen der Erfindung möglich, vorgenannte Reihenfolge der Strukturerzeugungen derart abzuwandeln, daß auf einem unstrukturierten Si-Wafer zunächst alle bislang genannten Beschichtungen

ganzflächig vorgenommen werden und daran anschließend mittels bekannter selektiver Strukturierungsverfahren die in Fig. 1 ersichtliche Kammstruktur erzeugt wird. In Figur 1a sind die so erhaltenen Strukturen in Draufsicht entlang einer Ebene X-X nach Fig. 1 dargestellt.

5 Ebenso liegt es im Rahmen der Erfindung, die Lichtwellenleiter 2 aus einem unter UV-Lichteinwirkung aushärtbarem Polymer zu fertigen. Dazu wird ein flüssiges Polymer, z.B. PMMA, Polycarbonat, UV-härtende Klebstoffe oder siliziumhaltige Polymere (Cyclotene oder ORMOCERE), auf den Wafer aufgeschleudert oder vergossen. Die
10 Strukturierung der Lichtwellenleiter erfolgt mittels bekannter fotolithografischer Verfahren mittels einer entsprechend ausgeführten Maske. Durch eine UV-Bestrahlung werden die belichteten Bereiche vernetzt und verhärtet, die unbelichteten Bereiche werden beim Entwickeln wieder herausgelöst, so daß die belichteten Bereiche als
15 Lichtwellenleiter 2 verbleiben.

Der Querschnitt der Lichtwellenleiter 2 soll weitestgehend quadratisch ausgeführt sein, wobei herstellungsbedingt Abweichungen auftreten können, und beträgt im Beispiel nach Fig. 2 etwa $190\text{ }\mu\text{m} \cdot 190\text{ }\mu\text{m}$, die Breite b der Finger f beträgt ca. $550 - 600\text{ }\mu\text{m}$, wobei die Lichtwellenleiter
20 2 mittig auf den Fingern f angeordnet sein sollen.

Mit einer solchen Dimensionierung wird eine weitestgehende Anpassung an Lichtleitfasern, auf die weiter nachstehend eingegangen wird, mit gängigen Durchmessern von $200\text{ }\mu\text{m}$ gewährleistet. Die Länge h der die Finger f beinhaltenden Abschnitte beträgt im Beispiel 5 mm.

25 Unter der Voraussetzung, daß die optische Brechzahl des Materials für den Träger 1 kleiner ist, als die des aufzutragenden Polymers, und daß es nicht absorbierend ist, kann im Beispiel nach Fig. 2 auf die zusätzliche vorherige Aufbringung einer optischen Pufferschicht 13, wie in Fig. 1, verzichtet werden.

30 Ebenso können auch andere Polymere Verwendung finden, die bspw. durch Prägen oder andere Replikationstechniken in die gewünschte Streifenform gebracht werden, wobei das verbleibende Material an den Stellen, an denen kein Licht geführt werden soll, in seiner Dicke unter
35 der kritischen Cut-off-Dicke liegen muß.

Nach der vorstehend beschriebenen Strukturierung der streifenförmigen Lichtwellenleiter wird in beiden bislang beschriebenen Ausführungsformen der gesamte Wafer durch eine Abdeckung bis auf die Bereiche geschützt, die die SPR-fähige Metallschicht 3 tragen sollen. Danach werden diese freiliegenden Bereiche mit der SPR-fähigen Metallage, z.B. mit einer dünnen Goldschicht mittels Sputtern, beschichtet und im Anschluß daran werden die abgedeckten, übrigen Gebiete von der Schutzschicht befreit.

Vorteilhafterweise werden auf dem Wafer die Strukturen für die SPR-Sensoren so erzeugt, daß sich vor dem Vereinzeln die Kammstrukturen spiegelbildlich gegenüberstehen. Für einen folgenden Sägeprozeß zur Vereinzelung der Kammstrukturen ist es notwendig, die Lichtwellenleiter 2 mit den die Anregung von Oberflächenplasmonen ermöglichenden dünnen Metallschichten 3 zu passivieren, um diese vor Beschädigungen durch Splitter o.ä. zu bewahren. Dazu wird eine dicke Lackschutzschicht aufgebracht. Danach erfolgt ein Trennprozeß, z.B. durch Sägen, wodurch die gewünschten Kammstrukturen erhalten werden und die Stirnflächen 21, 22, über das Licht in die Lichtwellenleiter ein- bzw. auskoppelbar ist, erzeugt.

Je nach verwendeter Technologie zum Einbringen der kammartigen Ausnehmungen in den Trägerkörper 1, können diese Ausnehmungen 14 vor oder nach dem Aufbringen genannter Metallschicht 3 erzeugt werden.

In den Beispielen nach den Figuren 1 und 2 erfolgt anschließend die Aufbringung zumindest auf die Bereiche der Lichtwellenleiter 2, die durch die im Bereich der Metallschicht 3 liegenden Stirnfläche 22 gebildet sind. Die Aufbringung der reflektierenden Beschichtung 4 kann zum Beispiel durch einen erneuten Beschichtungsprozeß, z.B. Sputtern einer Aluminium- oder Silberschicht, erfolgen. Dafür wird der Wafer vor dem Trennprozeß ganzflächig mit einer Schutzschicht versehen, die garantiert, daß während der Verspiegelung der Enden die vorher aufgetragenen Strukturen 2, 3 nicht verunreinigt werden. Nach der Verspiegelung wird diese Schutzschicht entfernt.

In den Beispielen nach den Figuren 1 und 2 sind die einzelnen durch die Metallschichten 3 gebildeten SPR-Sensorbereiche durch die kammförmigen Ausnehmungen 14 voneinander getrennt, so daß jeder der Lichtwellenleiter 2, z.B. durch Eintauchen in komplementär verteilt angeordnete Aufnahmen einer Mikrotiterplatte, nur einer Probe zuordenbar ist.

In Figur 3a ist eine perspektivische Ansicht eines SPR-Sensors nach Fig. 1 oder Fig. 2 dargestellt. Zur Realisierung eines Arrays von Sensoren werden mehrere derartiger Streifen hintereinander gestapelt angeordnet und abseits der Bereiche, die mit der die Anregung von Oberflächenplasmonen ermöglichenden dünnen Metallschicht 3 versehen sind, von einem gemeinsamen Haltemittel erfaßt und voneinander derart beabstandet sind, daß ihre Beabstandung bspw. dem Abstand der Ausnehmungen eines beliebig vorgebbaren Mikrotiterplattenformats entspricht. Damit sind beliebig anpaßbare Arrays, bspw. $8 \cdot 12$, wie nach Fig. 3b, von SPR-Sensoren herstellbar. Ein solches Array wird vorteilhafterweise nach der Montage in dem Bereich, der nicht die SPR-fähige Metallschicht 3 trägt, in ein Polymer eingegossen, um dem SPR-Wellenleiterarray zusätzlichen Halt zu geben, wie es in Fig. 3b schematisch durch einen Polymerblockverguß 6 angedeutet ist. Dieses SPR-Wellenleiterarray wird für Messungen mit einer Mikrotiterplatte, die die zu charakterisierenden Proben trägt, in Kontakt gebracht. Dabei wird zur Erzielung einer optimalen Messung das SPR-Wellenleiterarray soweit in die Mikrotiterplatte 7 eingebracht, bis die SPR-fähigen Metallbereiche 3 von einer Probe 8 vollständig benetzt werden, wie es schematisch in Fig. 4 dargestellt ist.

Ein weitere Anordnungsmöglichkeit der SPR-Sensoren ist in Figur 5 angedeutet. In diesem Beispiel erfolgt die gegenseitige Beabstandung der einzelnen SPR-Sensoren durch Küvettenwände 71, die jeweils einen Finger f genannter Kammstruktur umfassen. In diesem Beispiel ist ein SPR-Array nach dem Endreflektionsprinzip eingesetzt.

In den Beispielen nach den Figuren 4 und 5 ist weiterhin eine externe Lichtleitfaser 9 dargestellt, die mittels eines xy-Verschiebetisches über die jeweiligen stirnseitigen Endflächen der Lichtwellenleiter 2 präzise positionierbar.

- Dabei koppelt diese Lichtleitfaser 9 Licht einer nicht näher dargestellten Weißlichtstrahlungsquelle in den jeweiligen Lichtwellenleiter 2 ein, wobei dieses Licht zum Anregungsbereich der Oberflächenplasmonen geführt und anschließend an der zweiten, verspiegelten Stirnfläche reflektiert wird. Nachdem das geführte Licht den Anregungsbereich das zweite Mal nach der Reflexion passiert hat, wird das Licht aus dem Lichtwellenleiter 2 über die Stirnfläche ausgekoppelt und in den gemeinsamen Arm eines nicht dargestellten Faserverzweigers überführt. Von dort gelangt es bspw. in ein nicht dargestelltes Spektrometer, wo es spektral ausgewertet wird. Die Spektrometersteuerung und die Datenerfassung erfolgt computergesteuert über ein PC.
- Eine weitere Möglichkeit der Bestimmung des Spektrums besteht darin, das SPR-Array in Transmission zu vermessen. An Stelle eines Faserverzweigers wird eine einfache Lichtleitfaser 9 zur Einkopplung des Lichtes in den Lichtwellenleiter 2 benutzt. Am Ausgang des Lichtwellenleiters 2 wird eine zweite Lichtleitfaser positioniert. Diese führt das Licht zu einem Gitterspektrometer. Bei einer derartigen Konfiguration wird auf die Verspiegelung der Endfläche des Lichtwellenleiters 2 verzichtet. Allerdings verringert sich die Wechselwirkungslänge, d.h. die effektive Sensorlänge um 50 %. Das Signal ist um diesen Faktor weniger ausgeprägt. Zum anderen müssen zwei Koppelstellen positioniert werden, wodurch sich der apparative und der Justageaufwand erhöhen.
- Je nach eingesetzter Meß- und Rechentechnik ist aber ebenso möglich, jedem der vorgesehenen Lichtwellenleiter 2 eine Lichtleitfaser 9 zuzuordnen, wodurch eine simultane Auswertung aller eingesetzten Proben ermöglicht ist.
- In zwei weiteren Ausführungsformen nach den Figur 6a und 6b ist vorgesehen, daß die Erfassungsbereiche der einzelnen dünnen Metallschichten 3 voneinander trennenden Mittel durch mit den planaren Träger 1 verbundene Küvettenwandungen 15 gebildet sind. Auch dabei sind beide vorgenannte Betriebsweisen möglich. So ist eine Ausführung nach Fig. 6a für eine Inline-Betriebsweise ausgelegt; eine nach Fig. 6b, durch Aufbringung einer Verspiegelung 4, für den Betrieb in Reflexion.

In Figur 6c ist angedeutet, wie durch eine Mehrfachanordnung, vergleichbar der zu Fig. 3b beschriebenen Stapelung von einzelnen, mehrere SPR-Sensoren tragenden Zeilen nach Fig. 6a, ein SPR-Sensor-Array erzeugbar ist.

- 5 Die Erfindung ist nicht auf die dargestellten Ausführungsbeispiele beschränkt. Wesentlich ist in jedem Fall, daß planare Träger 1 zum Einsatz gelangen, die mit im wesentlichen planaren Lichtwellenleitern versehen sind, welche in einem Probenerfassungsgebiet jeweils
10 mindestens eine planare SPR-fähige Metallschicht 3 aufweisen, die jeweils ein Probenerfassungsgebiet darstellt, das mit einer Probe in Kontakt bringbar ist. Auch liegt es im Rahmen der Erfindung, die geschaffenen SPR-fähigen Bereiche mit offenen Böden voneinander beabstandeter Durchflußküvetten 16, Fig. 7, in Verbindung zu bringen,
15 die einen gemeinsamen Zufluß 17 und Abfluß 18 aufweisen. Insbesondere bei einer derartigen Ausführungsform können einer oder mehrere der gebildeten Durchflußküvetten als Referenzkanäle, bspw. für die Kompensation von Temperaturschwankungen, verwendet werden.
- 20 Wenn im Rahmen der Erfindung von mindestens einem zweidimensionalen Meßgebiet die Rede ist, ist darunter zu verstehen, daß die als Sensorgebiet vorgesehenen Metallschicht 3 auch in mehrere Teilgebiete 31, 32, 33 unterteilbar ist, wie es in Fig. 1b angedeutet ist. Ebenso ist der erfindungsgemäße SPR-Sensor derart verwendbar, daß
25 zunächst eine einzige Probe auf den Sensorgebieten 3 immobilisiert wird. Diese Immobilisierung dient der Bereitstellung einer chemisch modifizierten Meßoberfläche, mit der eine weitere Probe, bevorzugt in Lösung, wechselwirken kann. Im Falle der immobilisierten Probe spricht man häufig von Liganden, wobei die Probe in Lösung häufig als
30 Rezeptor oder Analyt bezeichnet wird. Die Interaktionspartner sind somit beispielsweise Ligand-Rezeptor Paare. Ein SPR-Sensor nach vorliegender Erfindung erlaubt dann die gleichzeitige Messung einer Vielzahl unterschiedlicher Proben (Analyten).
- 35 Alle in der Beschreibung, den nachfolgenden Ansprüchen und der Zeichnung dargestellten Merkmale können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination miteinander erfindungswesentlich sein.

Bezugszeichenliste

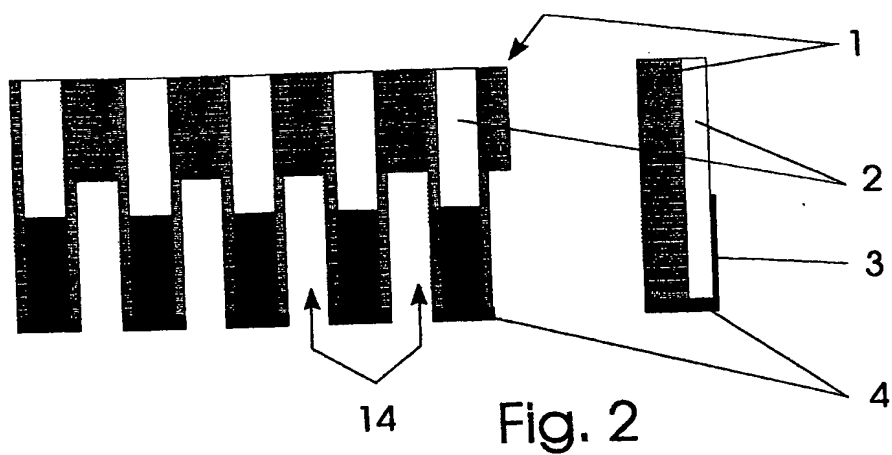
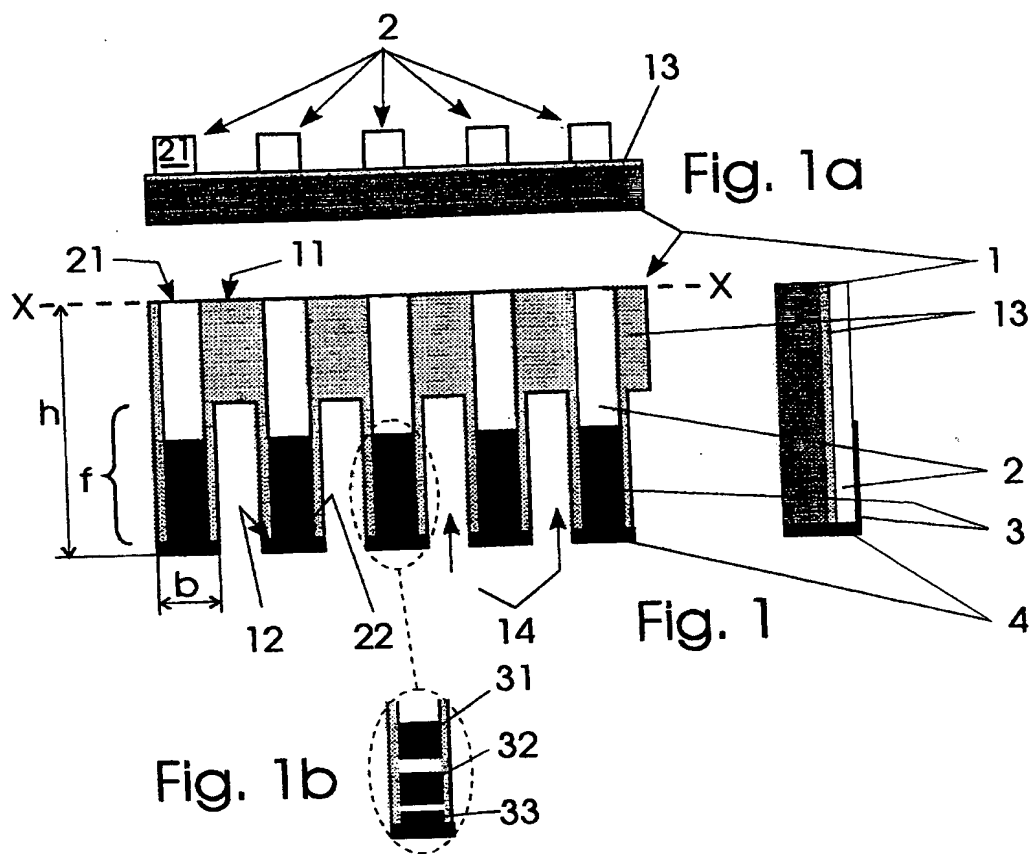
1	-	planarer Träger
11, 12	-	gegenüberliegende Seiten des Trägers 1
13	-	Beschichtung (Pufferschicht)
14	-	Ausnehmungen
15	-	Küvettenwandungen
16	-	Durchflußküvetten
17	-	Zufluß
18	-	Abfluß
2	-	Lichtwellenleiter
21, 22	-	Strinflächen des Lichtwellenleiters 2
3	-	SPR-fähige Metallschicht
31, 32, 33	-	Teilgebiete der Metallschicht 3
4	-	lichtreflektierende Beschichtung
6	-	Verguß
b	-	Breite der Finger f
f	-	Finger
h	-	Länge der Finger f
X-X	-	Ebene

Patentansprüche

- 5 1. SPR-Sensor zur gleichzeitigen Erfassung einer Vielzahl von in fluider Form vorliegenden Proben, dadurch gekennzeichnet, daß auf einem planaren Träger (1) mehrere streifenförmige Lichtwellenleiter (2), die zueinander in einem definierten Abstand angeordnet sind, derart vorgesehen sind, daß sie mit Ihren Stirnflächen (21, 22) mit gegenüberliegenden Seiten (11, 12) des planaren Trägers (1) bündig abschließen, wobei jeder der streifenförmigen Lichtwellenleiter (2) in einem Abschnitt, der mit den fluiden Proben in Kontakt zu bringen ist, mit mindestens einer die Anregung von Oberflächenplasmonen ermöglichenden dünnen Metallschicht (3) versehen ist, wobei Mittel (14; 15) vorgesehen sind, die die Erfassungsbereiche der einzelnen dünnen Metallschichten (3) voneinander derart trennen, daß jeder der Lichtwellenleiter (2) nur einer Probe zuordenbar ist.
- 10 2. SPR-Sensor nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß den streifenförmigen Lichtwellenleitern (2) im wesentlichen ein quadratischer Querschnitt gegeben ist.
- 20 3. SPR-Sensor nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die flächenmäßige Ausdehnung des Querschnitts der streifenförmigen Lichtwellenleiter (2) der flächenmäßigen Ausdehnung des Querschnitts von lichtleitenden Kerne üblicher Lichtleitfasern (9) angepaßt ist.
- 25 4. SPR-Sensor nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine im Bereich der Proben vorgesehene Stirnfläche (22) der streifenförmigen Lichtwellenleiter (2) mit einer lichtreflektierenden Beschichtung (4) versehen ist.
- 30 5. SPR-Sensor nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die die Erfassungsbereiche der einzelnen dünnen Metallschichten (3) voneinander trennenden Mittel durch in den planaren Träger (1) eingebrachte kammförmige Ausnehmungen (14) gebildet sind.
- 35

6. SPR-Sensor nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Erfassungsbereiche der einzelnen dünnen Metallschichten (3) voneinander trennenden Mittel durch mit den planaren Träger (1) verbundene Küvettenwandungen (15) gebildet sind.
- 5 7. SPR-Sensor nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der planare Träger (1) aus Silizium gefertigt und zumindest unterhalb der streifenförmigen Lichtwellenleiter (2) mit einer Beschichtung (13), bspw. SiO_2 , versehen ist, deren optischer Brechungsindex kleiner ist, als der optische Brechungsindex des Materials, bspw. Siliziumoxynitrid, das für die streifenförmigen Lichtwellenleiter (2) eingesetzt ist.
- 10 8. SPR-Sensor nach Anspruch 1 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß für den planaren Träger (1) ein Siliziumwafer mit einer (110)-Kristallorientierung gewählt ist.
- 15 9. SPR-Sensor nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der planare Träger (1) aus einem Material gefertigt ist, dessen optischer Brechungsindex kleiner ist, als der optische Brechungsindex des Materials, bspw. einem Polymer, das für die streifenförmigen Lichtwellenleiter (2) eingesetzt ist.
- 20 10. SPR-Sensor nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Erfassungsbereiche der einzelnen dünnen Metallschichten (3) voneinander trennenden Küvettenwandungen (16) untereinander über einen gemeinsamen Zufluß (17) und Abfluß (18) verbunden sind.
- 25 11. SPR-Sensor nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Finger (f) des planaren Trägers (1), die von diesen getragenen streifenförmigen Lichtwellenleiter (2) mit ihren die Anregung von Oberflächenplasmonen ermöglichenden dünnen Metallschichten (3) jeweils von Ausnehmungen (8) einer Mikrotiterplatte (7) aufnehmbar sind.
- 30

12. SPR-Sensor nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die streifenförmigen Lichtwellenleiter (2) mit ihren die Anregung von Oberflächenplasmonen ermöglichenden dünnen Metallschichten (3) und gegebenenfalls mit einer reflektierenden stirnseitigen Beschichtung (4) versehenen Lichtwellenleiter (2) jeweils unter Zwischenanordnung einer Schicht mit einem niedrigeren optischen Brechungsindex als der des Lichtwellenleiters an einer Wandung einer Ausnehmung einer Mikrotiterplatte (7) angebracht sind.
- 10 13. SPR-Sensor nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere die streifenförmigen Lichtwellenleiter (2) und die übrigen genannten Baugruppen (3 und ggf. 13, 4) tragende planare Träger (1) abseits der Bereiche, die mit der die Anregung von Oberflächenplasmonen ermöglichenden dünnen Metallschicht (3) versehen sind, von einem gemeinsamen Haltemittel 15 erfaßt und voneinander derart beabstandet sind, daß ihre Beabstandung dem Abstand der Ausnehmungen eines beliebig vorgebbaren Mikrotiterplattenformats entspricht.
- 20 14. SPR-Sensor nach 13, dadurch gekennzeichnet, daß das gemeinsame Haltemittel durch einen Verguß (6) gebildet ist, der die lichtwellenleitenden Eigenschaften der streifenförmigen Lichtwellenleiter (2) und die erste Stirnfläche (21) optisch unbeeinflußt läßt.



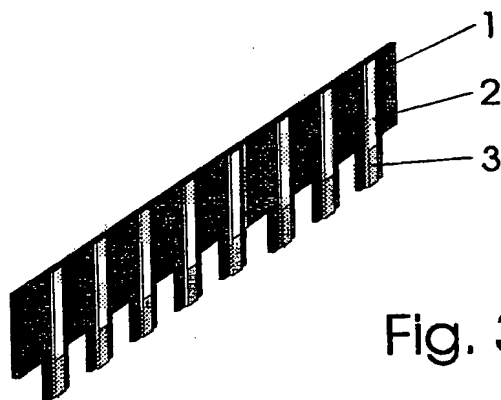


Fig. 3a

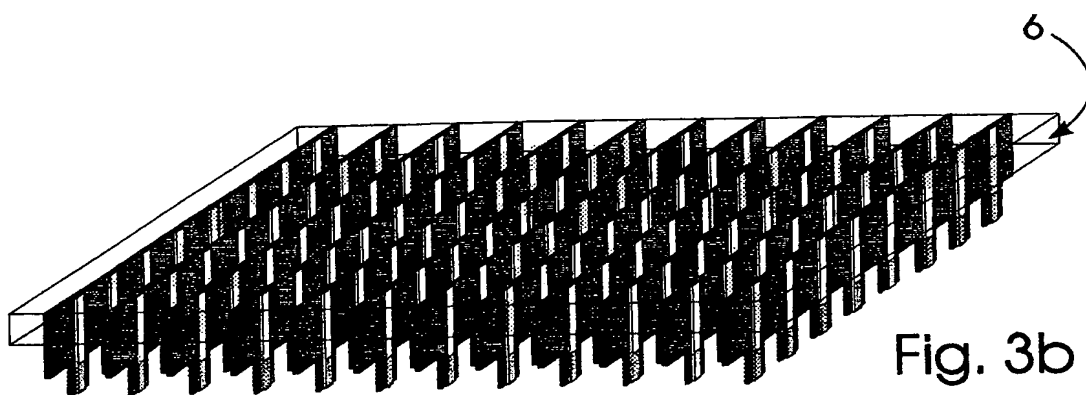


Fig. 3b

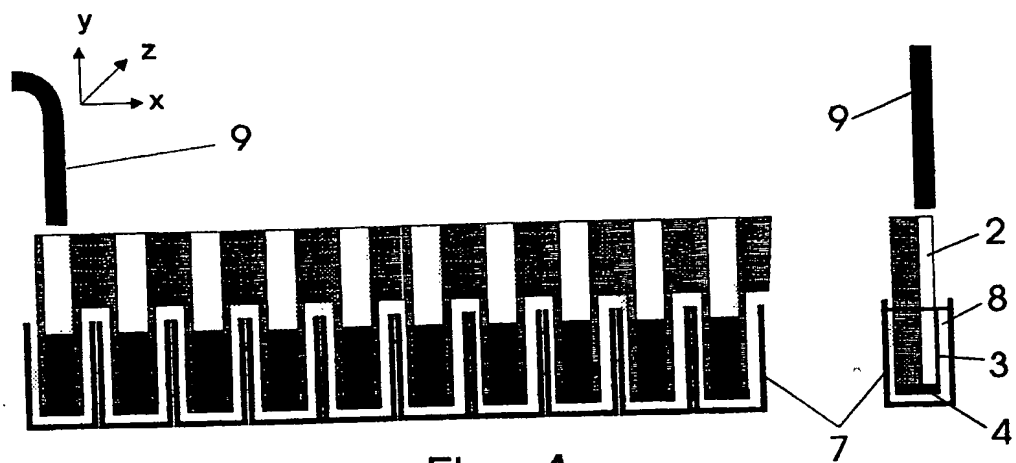


Fig. 4

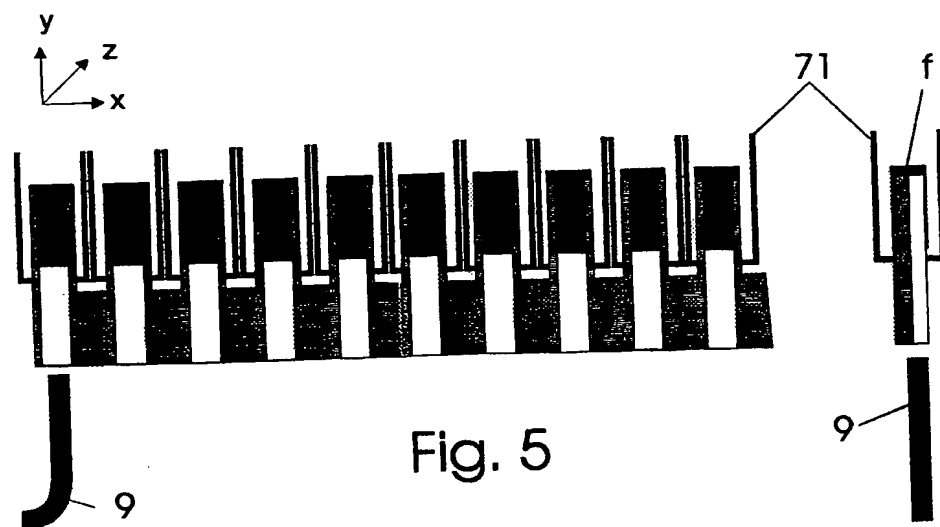


Fig. 5

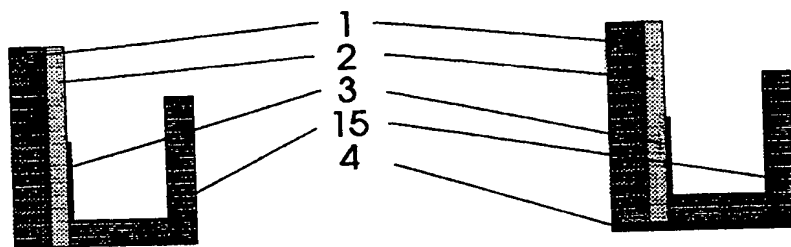


Fig. 6a

Fig. 6b

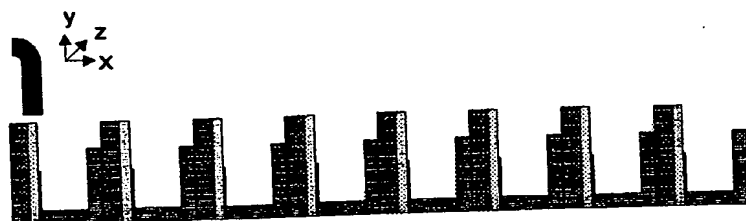


Fig. 6c

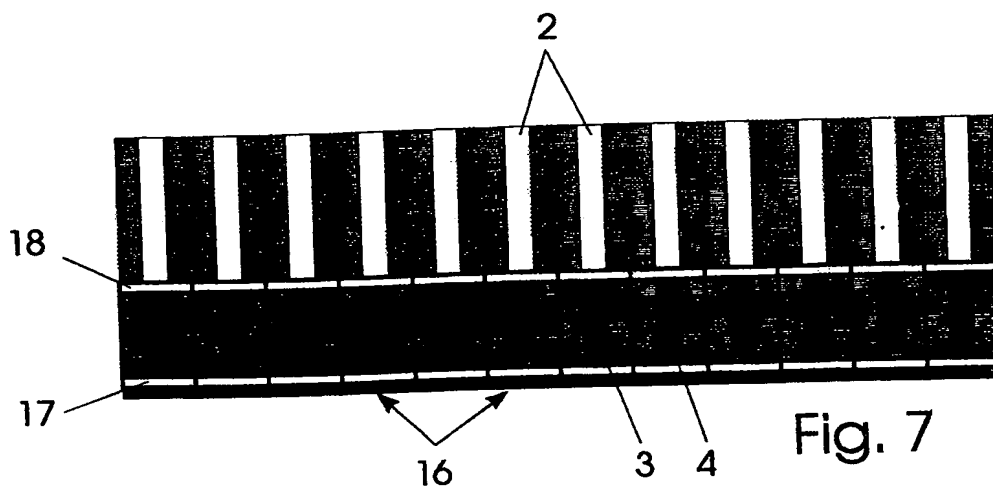


Fig. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/03596

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 G01N21/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 098, no. 003, 27 February 1998 (1998-02-27) -& JP 09 292333 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD), 11 November 1997 (1997-11-11) abstract -& US 5 917 607 A (NAYA MASAYUKI) 29 June 1999 (1999-06-29) column 2, line 19 - line 26 column 4, line 33 - line 48 column 6, line 20 - line 35; figures 1,2,4,5</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 September 1999

Date of mailing of the international search report

27/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scheu, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/03596

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BERGER C E H ET AL: "SURFACE PLASMON RESONANCE MULTISENSING" ANALYTICAL CHEMISTRY, vol. 70, no. 4, 15 February 1998 (1998-02-15), pages 703-706, XP000738807 ISSN: 0003-2700 abstract page 704, left-hand column, paragraph 2; figures 1,5 -----	1
A	WO 95 22754 A (VALTION TEKNILLINEN ;LEKKALA JUKKA (FI); SADOWSKI JANUSZ (FI); JOK) 24 August 1995 (1995-08-24) figures 1-4 -----	1
A	EP 0 343 826 A (AMERSHAM INT PLC) 29 November 1989 (1989-11-29) column 5, line 32 - column 6, line 45 -----	1
A	EP 0 793 090 A (AVL MEDICAL INSTR AG) 3 September 1997 (1997-09-03) figure 1 -----	1,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCI/EP 99/03596

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 09292333 A	11-11-1997	US 5917607 A	29-06-1999
WO 9522754 A	24-08-1995	FI 940737 A	17-08-1995
EP 0343826 A	29-11-1989	AT 83321 T	15-12-1992
		JP 2059646 A	28-02-1990
		JP 2731591 B	25-03-1998
		US 5023053 A	11-06-1991
EP 0793090 A	03-09-1997	AT 403745 B	25-05-1998
		AT 38396 A	15-09-1997
		JP 9325116 A	16-12-1997
		US 5779978 A	14-07-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03596

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 G01N21/55

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 098, no. 003, 27. Februar 1998 (1998-02-27) -& JP 09 292333 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD), 11. November 1997 (1997-11-11) Zusammenfassung -& US 5 917 607 A (NAYA MASAYUKI) 29. Juni 1999 (1999-06-29) Spalte 2, Zeile 19 - Zeile 26 Spalte 4, Zeile 33 - Zeile 48 Spalte 6, Zeile 20 - Zeile 35; Abbildungen 1,2,4,5 --- -/-</p>	1

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. September 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/09/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scheu, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BERGER C E H ET AL: "SURFACE PLASMON RESONANCE MULTISENSING" ANALYTICAL CHEMISTRY, Bd. 70, Nr. 4, 15. Februar 1998 (1998-02-15), Seiten 703-706, XP000738807 ISSN: 0003-2700 Zusammenfassung Seite 704, linke Spalte, Absatz 2; Abbildungen 1,5 ---	1
A	WO 95 22754 A (VALTION TEKNILLINEN ;LEKKALA JUKKA (FI); SADOWSKI JANUSZ (FI); JOK) 24. August 1995 (1995-08-24) Abbildungen 1-4 ---	1
A	EP 0 343 826 A (AMERSHAM INT PLC) 29. November 1989 (1989-11-29) Spalte 5, Zeile 32 - Spalte 6, Zeile 45 ---	1
A	EP 0 793 090 A (AVL MEDICAL INSTR AG) 3. September 1997 (1997-09-03) Abbildung 1 -----	1,5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intr Nationales Aktenzeichen

PC 1/EP 99/03596

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 09292333 A	11-11-1997	US 5917607 A	29-06-1999
WO 9522754 A	24-08-1995	FI 940737 A	17-08-1995
EP 0343826 A	29-11-1989	AT 83321 T	15-12-1992
		JP 2059646 A	28-02-1990
		JP 2731591 B	25-03-1998
		US 5023053 A	11-06-1991
EP 0793090 A	03-09-1997	AT 403745 B	25-05-1998
		AT 38396 A	15-09-1997
		JP 9325116 A	16-12-1997
		US 5779978 A	14-07-1998